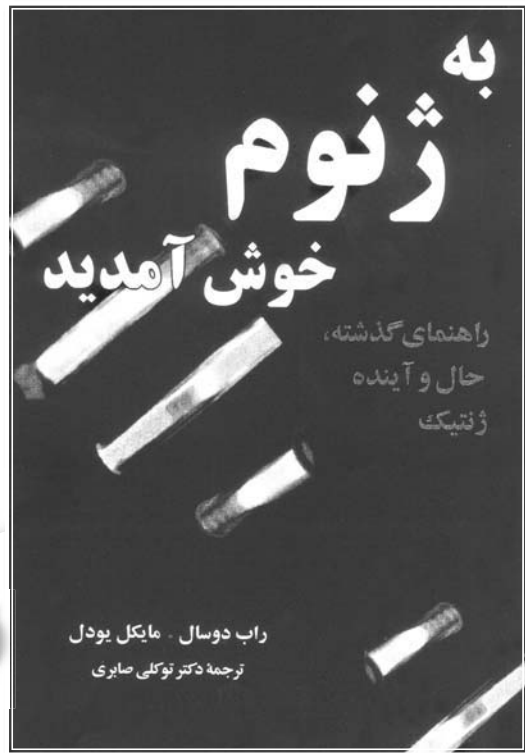


فصلی از یک کتاب



انتخاب: دکتر شادان - فر

■ مقدمه

در همان سال کتابی خواندنی ترجمه کردند با نام «نسخه‌ای برای مرگ» که به صورت پاورقی در ماهنامه «دارو درمان» به چاپ رسید. کتاب ترجمه شده «جایی که طیب نیست» را بسیاری از یاران قدیمی‌تر رازی به خاطر می‌آورند و ... چندین و چند

رازی همکاری دیرین دارد با نام شناخته شده «دکتر محمدرضا توکلی صابری». ایشان نزدیک به ۳۰ سال پیش ماهنامه رسانه داروپخش را منتشر می‌کردند (در کنار سایر همکاران و دوستان).

بعضی از سرفصل‌های کتاب عبارتند از: از مندل تا ملکول، ردیف‌یابی ژنوم، پیشگیری از امکان سوء استفاده از ژنوم، درخت حیات، دنیای آینده: کشاورزی - پزشکی، احتیاط: خوش‌آمدگویی به ژنوم.

این کتاب ۲۶۰ صفحه‌ای توسط راب دوسال و مایکل یودل تالیف شده است.

فارماکوژنومیک

از داروهایی که بدون نسخه پزشک مصرف می‌شوند تا داروهایی که با نسخه پزشک مصرف می‌شوند، واکنش نسبت به داروها از شخصی به شخص دیگر به شدت متفاوت است. داروها را برای میانگین افراد ساخته‌اند، بنابراین گاهی موثرند، گاهی بی‌تاثیرند و زمانی عوارض جانبی خطرناک و حتی مرگ‌آوری دارند. یک بررسی که در اواسط سال‌های ۱۹۹۰ انجام شد نشان می‌دهد که واکنش‌های زیانبار دارویی «رتبه چهارم تا ششم علت عمده مرگ را در آمریکا داشتند». رشته جدید فارماکوژنومیک امیدوار است که این واکنش‌های جانبی و ناکامی در درمان را با هدف‌گیری دارو درمانی به سوی هر فرد از میان ببرد. پژوهشگران چگونه این کار را انجام می‌دهند؟

اگر همه انسان‌ها ژنوم یکسانی داشتند درمان بیماری‌ها بسیار آسان بود. برای درمان یک بیماری معین همان دارو را می‌شد برای همه تجویز کرد. اما تنوع ژنتیک انسانی بخش بی‌نهایت مهمی است از آن چه که ما را انسان می‌سازد و اجازه می‌دهد

کتاب تالیفی یا ترجمه شده دیگر شاید باید قدر این همکار داروساز که سالهاست علیرغم کسب PhD و اشتغال به کار در آمریکا، نه ایران را از یاد برده و نه همکاران خود را، و هرازگاهی با نگارش مقاله، چاپ کتاب، تجدید چاپ کتاب‌های پیشین و همکاری با رازی «روزگار وصل» را باز می‌جویند، بیشتر و پیش از این دانسته می‌شد. اما اکنون چند ماهی است که مرکب لطف ایشان به ساحت «رازی» باز رسیده است که چند تا از مقاله‌های ایشان در نوبت چاپ قرار دارند (شاید هم تا زمان چاپ این مطلب، شماری از آن‌ها چاپ شده باشند). تازه‌ترین هدیه دکتر توکلی به رازی ارسال فصلی از کتاب تازه‌شان است با عنوان «به ژنوم خوش آمدید». این کتاب را ناشر قدیمی آثار دکتر توکلی در دست چاپ دارد ولی ایشان از راه لطف صفحاتی از آن را به ضمیمه نامه‌ای الکترونیکی (e-mail) که در اواخر اسفند برایم فرستادند که با کسب اجازه از ایشان آن را برای چاپ در «رازی» در نظر گرفتم تا هم معرفی به موقع کتاب تازه ایشان باشد و هم محکم‌تر کردن ارتباطی که برای مدتی سست شده بود. از لطف ایشان به سهم خود و نیز از سوی «رازی» سپاسگزاری می‌کنم و امیدوارم که تا زمان چاپ این مطلب کتاب هم از چاپ خارج شده باشد که حتماً رازی نسبت به معرفی کتاب نیز اهتمام خواهد کرد.

نوشتار زیر ترجمه بخشی از کتاب «به ژنوم خوش آمدید» ترجمه دکتر محمدرضا توکلی صابری است که به زودی توسط انتشارات مازیار منتشر خواهد شد.

مصرف کنند و یا مقدار مصرف وارفارین را کاهش دهند. یک آزمون ژنتیکی ساده می‌تواند کسانی را که دچار کمبود CYP2C9 هستند شناسایی کرده و از عوارض جانبی خطرناک آن جلوگیری کند.

سرطان درمانی زمینه دیگری است که فارماکوژنتیک نویدهای زیادی را به آن می‌دهد. از آنجایی که یاخته‌های سرطانی تفاوت زیادی با یاخته‌های طبیعی بدن ندارند، بیشتر داروهای ضدسرطان عوارض ثانوی ناخواسته‌ای را در یاخته‌های غیرسرطانی ایجاد می‌کنند. داروهای ضدسرطانی بی‌نهایت خطرناک و غیرقابل پیش‌بینی هستند، زیرا غالباً اختلاف زیادی بین مقدار مصرف سمی و درمانی وجود ندارد. پاسخ‌های دارویی در لوسمی لنفوبلاستیک حاد (acute lymphoblastic leukemia) بررسی شده‌اند و معلوم شده است که بیمارانی که ژنوتیپ معینی دارند شانس بهتری برای درمان شدن دارند تا بیماران دیگر. با دانستن این تفاوت‌ها پزشکان می‌توانند شیوه درمان مناسبی را برای ژنوتیپ معینی اختصاص دهند و از عوارض جانبی پرهیز کرده و درمان را بهبود بخشند.

تمام ردیف‌های ژنوم که توسط پروژه ژنوم انسان (Human Geneom Project) و سلرا (Celera) تولید شده است فقط نگاهی به ژنوم چند نفر می‌اندازد. اگرچه این ردیف‌ها بر ماهیت رمز ژنتیکی انسان پرتو می‌اندازد، نهادهای ژنومیک دیگر دارند پایگاه داده‌هایی (data bases) از تفاوت‌های ژنومیک را تولید می‌کنند. پژوهشگران

زنده بمانیم. بدون وجود تنوع در درون ژنوم، همه ما همان استعداد را نسبت به بیماری‌ها داشتیم و بنابراین فقط یک بیماری می‌توانست بشریت را از میان بردارد. خوشبختانه ژنوم انسان به‌طور متوسط ۹۹/۹ درصد همانند است. این تفاوت به ظاهر جزئی گونه ما را حفاظت می‌کند، اما تهیه داروها را برای درمان این بیماری‌ها نیز دشوار می‌سازد. ردیف‌های ژن‌ها (gene sequences) ممکن است کمی متفاوت باشد و باز هم به‌طور طبیعی عمل کنند، بنابراین این تفاوت‌ها نهفته مانده و بی‌زیان هستند. با این وجود، پژوهشگران کشف کرده‌اند که این تفاوت‌ها می‌توانند تاثیر مهمی بر روی شیوه متابولیزه شدن داروها و ایجاد بیماری در افراد داشته باشند. با مطالعه این تفاوت‌ها و با شناسایی بیمارانی که نمی‌توانند بعضی داروها را متابولیزه کنند، زیرا ژنتیک سبب تغییر آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها در آن‌ها شده است و نیز با تهیه داروهایی که با پرهیز از مسیرهای متابولیکی که معلوم است سبب واکنش‌های دارویی زیانبار و شکست درمان می‌شوند، پژوهشگران مراقبت از بیماران را بهبود می‌بخشند.

داروی ضد انعقادی وارفارین که یکی از پرمصرف‌ترین داروها در جهان است، مثال خوبی در مورد طرز کار فارماکوژنتیک است. وارفارین معمولاً توسط آنزیم CYP2C9 متابولیزه می‌شود. بیمارانی که کمبود آنزیم CYP2C9 را دارند ممکن است به علت کمبود این آنزیم دچار خونریزی‌های خطرناک و مرگباری شوند و باید داروی دیگری را

که نژاد یک پدیده زیست‌شناختی نیست و دو فرد از نژادهای مختلف که به‌طور اتفاقی انتخاب شده و نسبتی با همدیگر ندارند، مواد ژنتیک بیشتری به اشتراک دارند تا دو نفر از یک نژاد که به‌طور اتفاقی انتخاب شده و نسبتی با همدیگر ندارند. از سوی دیگر می‌دانیم که بین جمعیت‌های مختلف انسانی تفاوت‌هایی هست که ممکن است در فهمیدن اختلاف در شیوع بعضی از بیماری‌ها و شیوه‌های متابولیزه شدن (تجزیه) داروها در افراد مهم باشد. با این وجود، این اختلاف‌ها در بین این جمعیت‌ها ثابت نیست و به گروه‌های نژادی تعیین شده در تاریخ ربطی ندارد.

فارماکوژنومیک یکی از رشته‌های علوم پزشکی است که سعی دارد این اختلاف‌ها را روشن سازد. آنزیم CYP2C9 در متابولیسم حداقل ۴۰ دارو شرکت دارد، از جمله مسددهای گیرنده‌های بتا، کدئین و بعضی داروهای ضدافسردگی. یک بررسی نشان داده است که ۵ تا ۱۰ درصد اروپایی‌ها و فقط ۱ درصد ژاپنی‌ها آنزیم CYP2C9 را تولید نمی‌کنند و بنابراین نمی‌توانند داروهای را که به عوارض جانی خطرناکی منجر می‌شود، متابولیزه کنند. اگرچه می‌دانیم که تفاوت‌های ژنتیکی در بین جمعیت‌ها وجود دارد، مطالعات اخیر نشان داده است که تقسیم‌بندی‌های قومی و نژادی معمول انعکاس دقیق تفاوت‌های ژنتیکی انسان نیستند. اگر این موضوع صحیح باشد، آیا نیاکان یک شخص واقعاً می‌تواند در تعیین دقیق انتخاب داروهای مفید، موثر باشد؟ پژوهشگران می‌دانند که عواملی مانند جنس،

فارماکوژنومیک به این گونه تغییرات علاقمند هستند، زیرا می‌توانند شیوه‌های تاثیر تفاوت‌های ژنومیک را بر پاسخ‌های دارویی شناسایی کنند. چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (single nucleotid polymorphism) یک جنبه ساده و مهم تنوع‌های ژنومیک را تشکیل می‌دهند. آن‌ها یک باز متفاوت هستند که وقتی به یک محل معین در ژنوم افراد مختلف نگریسته شود می‌توان آن‌ها را دید. این چند شکلی‌ها نسبتاً شایع هستند و معمولاً در هر هزار جفت باز ژنوم انسان یک بار واقع می‌شوند. شناسایی چند شکلی‌هایی که ممکن است در درمان بیماری‌های انسان نقشی بازی کنند بخش مهمی از پژوهش‌های فارماکوژنتیک است. کنسرسیونمی شامل سرمایه‌گذاری چندین موسسه دارویی، بیوتکنولوژی، دولتی، خیریه نقشه‌ای از حدود ۱/۸ میلیون چند شکلی که تاکنون در ژنوم انسان شناسایی شده است تهیه کرده‌اند. این کنسرسیونم اطلاعات خود را بدون محدودیت‌های حق انحصاری در اختیار عموم می‌گذارد به امید این که سبب پیشرفت پژوهش‌های دارویی شود.

فارماکوژنومیک به چندین روش می‌تواند موثر باشد. نخست، مطالعه جمعیت‌هایی که تغییرپذیری فارماکوژنومیک دارند: آیا می‌توانیم جمعیت‌هایی را شناسایی کنیم که خصوصیات ژنتیکی آن‌ها می‌تواند موجب یک نوع بی‌اثری فارماکولوژیکی شود؟ اگر بتوانیم آن‌ها را شناسایی کنیم، پس نیاکان آن فرد می‌تواند به تعیین نوع دارو برای درمان او کمک کنند. از یک سو، ژنومیک نشان داده است

سن، رژیم غذایی و محیط زیست نیز می‌تواند بر روی کارایی یا واکنش احتمالی بیمار نسبت به دارو اثر بگذارد. شاید هنگامی که به نتایج احتمالی فارماکوژنومیک می‌نگرند مجبور شوند تا این عوامل را نیز در نظر بگیرند.

در نهایت بهترین اطلاعات فارماکوژنومیک فقط از ژنوم خود شخص به دست خواهد آمد. به علت کمبودهای بالقوه پزشکی مبتنی بر جمعیت، بسیاری معتقدند که فقط با آزمایش افراد در مورد تفاوت‌های ژنتیکی که سبب واکنش‌های دارویی زیانبار و یا بی‌اثری بالینی یک دارو می‌شود فارماکوژنومیک می‌تواند موثر باشد. در هر حال، ما هنوز به آنجا نرسیده‌ایم. پژوهشگران امیدوارند که در آینده یک پرونده دارویی برای یک بیمار بسازند و یک شیوه درمانی را تهیه کنند که به‌طور دقیق مختص هر بیماری مشخص است. این کار فقط وقتی انجام می‌شود که ژن‌ها و یا چند شکلی‌های دخیل در واکنش‌های دارویی زیانبار یا مفید و یا شکست‌ها و موفقیت‌های درمانی شناسایی شوند و هزینه پیدا کردن جایگاه آن‌ها دیگر بازدارنده نیست.

پژوهش‌های فارماکوژنومیک چالش‌های زیادی را برای سیاست‌گذاران فراهم می‌آورد. هم‌چنان که فارماکوژنومیک فرآیند تحقیق و تهیه داروها را تغییر می‌دهد، اداره موارد خوراکی و دارو مجبور خواهد شد تا در شیوه آزمایش و بازاریابی داروها تجدید نظر کند. آزمایش‌های بالینی اکنون برای مطالعه داروهای تهیه شده جهت بیماران معمولی درست شده‌اند. هنگامی که داروها برای یک فرد

یا یک گروه جمعیتی ساخته شوند چه پیش خواهد آمد؟ زمینه نگرانی دیگر برای سیاست‌گذاران، مساله مقایسه یافته‌های فارماکوژنومیک با آزمون‌های ژنتیکی برای بیماری‌های مختلف است. آزمون‌های فارماکوژنومیک بر خلاف آزمون‌های ژنتیکی لزوماً احتمال ابتلا یک فرد را به بیماری نشان نمی‌دهند. در عوض، آزمون‌های فارماکوژنومیک می‌توانند نشان دهند که چگونه تفاوت‌های ژنتیکی می‌تواند بر واکنش‌های بیمار نسبت به یک دارو اثر بگذارند. اما همانند آزمون‌های ژنتیکی، نگرانی در مورد استفاده نابجا از این اطلاعات، به ویژه توسط شرکت‌های بیمه، هنوز برجاست. مثلاً آزمون‌های فارماکوژنومیک بالقوه می‌تواند یک پاسخ دارویی منفی را به «پیشرفت سریع یک بیماری یا یک نتیجه بد» ارتباط دهد. آرتور کاپلان متخصص اخلاق زیستی از دانشگاه پنسیلوانیا اشاره دارد بر این که «در حالی که دانش ژنتیک می‌تواند روش تشخیص را در پزشکی دگرگون سازد، توانایی آن در انجام این کار به این سرعت عملی نخواهد شد زیرا بیماران نگرانند که نتیجه مستقیم این اطلاعات منفی از دست رفتن بیمه پزشکی‌شان خواهد بود». خصوصی بودن اطلاعات ژنومیک تا وقتی که قوانین ضد تبعیض ژنتیکی دولتی وجود ندارد هم‌چنان یک مورد نگرانی خواهد بود.

* کتاب در اوایل خرداد ۱۳۸۶ یعنی زمانی که تصحیح دوم این مطلب انجام گرفته بود، انتشار یافته است.